



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE – FACES
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

LUANA CRISTINA SILVA ÁLVARES

**APLICAÇÃO DE HIALURONIDASE PARA MINIMIZAR REAÇÕES ADVERSAS
ASSOCIADAS AO USO DO ÁCIDO HIALURÔNICO NA HARMONIZAÇÃO
FACIAL**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado em formato de artigo científico
ao UNICEUB como requisito final para a
conclusão do curso de Bacharelado em
Biomedicina.

Orientadora: Professora Dr. Letícia Martins
Paiva

BRASÍLIA / 2020

Aplicação de hialuronidase para minimizar reações adversas associadas ao uso do ácido hialurônico na harmonização facial

Luana Cristina Silva Álvares ¹

Leticia Martins Paiva ²

Resumo

O envelhecimento da pele é um processo biológico contínuo que resulta em modificações faciais inestéticas. O preenchimento de ácido hialurônico (AH) é indicado para corrigir rugas e restabelecer o contorno e volume do rosto. O objetivo deste estudo foi analisar a aplicação de hialuronidase para minimizar as reações adversas associadas ao uso do AH na harmonização facial. Foi realizada uma revisão bibliográfica com artigos de 2010 a 2020, publicados em bases de dados eletrônicos e que apresentassem os descritores: ácido hialurônico, hialuronidase, rejuvenescimento e envelhecimento da pele. A concentração, propriedades e processos de fabricação do AH, histórico do paciente, experiência profissional e técnicas de injeções errôneas podem desencadear reações adversas pós preenchimento com AH como eritema, edema, hematoma, reações alérgicas, infecções, nódulos, necrose, granulomas, cicatrizes hipertróficas, biofilmes e migração do material de preenchimento, mas que podem ser revertidas com a aplicação da hialuronidase, pois esta enzima que age despolimerizando o AH.

Palavras-chave: ácido hialurônico. harmonização facial. envelhecimento da pele. hialuronidase. rejuvenescimento.

Abstract

Skin aging is a continuous biological process that results in unsightly facial changes. The filling of hyaluronic acid is indicated to correct wrinkles and restore the contour and volume of the face. The aim of this study was to analyze a hyaluronidase application to minimize adverse changes associated with the use of HA in facial harmonization. A bibliographic review was carried out with articles from 2010 to 2020, published in electronic databases and which presents the following descriptors: hyaluronic acid, hyaluronidase, rejuvenation and skin damage. The concentration, properties and manufacturing processes of HA, patient history, professional and technical experience of wrong errors can trigger adverse damage after filling HA such as erythema, edema, hematoma, allergic lesions, infections, nodeles, necrosis, granulomas, scarring hypertrophic, biofilms and applicable to the filling material, but which can be reversed with the application of hyaluronidase, as the is the enzyme that age depolymerizes or HA.

Keywords: hyaluronic acid. facial harmonization. aging skin. hyaluronidase. rejuvenation.

¹ Graduanda de Biomedicina – UniCEUB, Brasília – DF, e-mail: luana.csalvares@gmail.com

² Professora Doutora em Ciências da Saúde – UnB; Coordenadora do Curso de Estética e Cosmética – UniCEUB, Brasília – DF, e-mail: leticia.paiva@ceub.edu.br

1. INTRODUÇÃO

O uso de preenchedores com ácido hialurônico (AH) para harmonização facial têm sido muito indicado nos últimos anos por tratar rugas e melhorar contorno do rosto, proporcionando volume, sustentação, hidratação e elasticidade para a pele. O AH é um gel espesso, não particulado e incolor, sendo uma molécula altamente hidrofílica, com a capacidade de retenção de aproximadamente seis litros de água para cada um grama do polímero, o que confere características hidrodinâmicas essenciais para hidratação dos tecidos (MAIA, SALVI, 2018).

O AH é naturalmente encontrado na matriz extracelular de vários tecidos como cartilagem, líquido sinovial, derme, cérebro e tecidos conectivos. A medida que o corpo envelhece, a pele apresenta diminuição significativa desse ácido e de moléculas de água, além da perda de colágeno e dos coxins gordurosos da face, comprometendo a harmonização facial. Visando minimizar essas alterações no volume do rosto, procedimentos estéticos com preenchedores de AH estão cada vez mais sendo procurados (MAIA, SALVI, 2018; HOMSY, et al, 2017).

O AH comercial é obtido a partir de fontes animais ou bacterianas, e sua caracterização físico-química e biológica é importante para diferenciar suas indicações e aplicações clínicas. De acordo com a finalidade, a técnica pode ser realizada com agulhas ou cânulas e se difere quanto a profundidade, volume, velocidade e precisão de injeção. As vias de acesso também variam de acordo com o local de aplicação, e o polímero pode ser de dois tipos, com ou sem crosslink, onde o primeiro confere estabilização ao AH por meio de substâncias causadoras de ligações intermoleculares, e o segundo não possui essa característica estabilizadora (GUTMANN, DUTRA, 2018; MAIA, SALVI, 2018).

Os preenchedores de AH possuem resultados imediatos e duradouros, mas não são permanentes. Apesar do seu uso ter tido um grande crescimento nos últimos anos, veio também acompanhado de reações adversas como nódulos causados por reações alérgicas, infecções e eventos intravasculares. Não há disponibilidade de preenchedor totalmente desprovido de riscos, mesmo profissionais experientes, se deparam eventualmente com essas complicações que podem estar relacionadas com a forma de aplicação, ao controle insuficiente da qualidade dos produtos e ao crescimento rápido no mercado de empresas que

visam apenas lucros financeiros (HEYDENRYCH, et al, 2017; HOMSY, et al, 2017; NERI, 2013).

A fim de minimizar resultados inesperados com preenchedores de AH, recentemente foi descrita a terapia com hialuronidase. Essas são enzimas derivadas de veneno de boi, ovelha ou cobra, que atuam na despolimerização do AH rompendo as ligações β 4 entre os resíduos N-acetil-D-glucosamina e ácido D-glucurônico. Esse processo reduz a massa molar e viscosidade do ácido, modificando sua viscoelasticidade, restabelecendo o fluxo sanguíneo local e prevenindo sequelas, sendo, portanto indicado para minimizar as reações adversas ocasionadas por excesso de preenchimento cutâneo e/ ou quando a aplicação do ácido é realizada no local errado (ROCHA, et al, 2018; ALMEIDA, SALIBA, 2015; NETO, et al, 2019).

Não existe na literatura consenso em relação à dose recomendada de hialuronidase para reverter o preenchimento cutâneo com AH. Geralmente, a quantidade utilizada e sugerida pelas referências bibliográficas varia entre cinco e 75UI, de acordo com cada caso (ALMEIDA, SALIBA, 2015). Diante disso, o objetivo deste estudo é analisar a aplicação de hialuronidase para as reações adversas associadas ao uso do AH na harmonização facial.

2. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo realizado por meio de uma revisão bibliográfica narrativa realizada no período de março a julho de 2020. Foi efetuada pesquisa em bases de dados eletrônicos, selecionando-se artigos publicados nos últimos dez anos.

A busca eletrônica foi efetuada nas bases de dados MEDLINE/PubMed, SciELO, Lilacs, BVS – Biblioteca Virtual em Saúde, BVSMS – Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde. Também foram realizadas pesquisas em livros físicos e digitais da Biblioteca Reitor João Herculino, situada no Campus Asa Norte do UniCEUB.

Definiram-se como critérios de inclusão para a realização deste estudo: artigos científicos publicados em revistas indexadas, monografias, dissertações ou teses, de domínio público, nas línguas portuguesa e inglesa, e disponíveis em formato eletrônico, com temas relacionados ao vínculo entre ácido hialurônico, harmonização facial e hialuronidase.

Excluiu-se desta seleção livros-textos, artigos publicados em revistas não indexadas, editoriais, artigos de opinião, repetidos e ou pagos.

Para a pesquisa dos artigos nas bases de dados, foram utilizadas associações de descritores cadastrados no DECS (Descritores em Ciências da Saúde da Biblioteca Virtual em Saúde), nas línguas português, inglês e espanhol. São eles: ácido hialurônico, hialuronidase, rejuvenescimento e envelhecimento da pele.

Inicialmente, foi efetuada busca utilizando os descritores supracitados nos títulos dos artigos científicos. E após a leitura dos resumos foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão e selecionados os artigos que vão de acordo com o tema deste estudo.

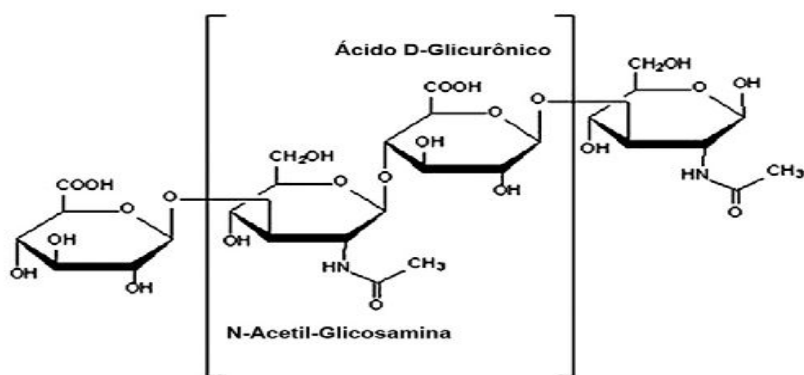
3. DESENVOLVIMENTO

3.1 Aspectos gerais do ácido hialurônico

Os primeiros estudos a respeito do AH ocorreram em 1934 por Karl Meyer e John Palmer, na Universidade de Columbia. Ambos são farmacêuticos que isolaram o polímero a partir do humor vítreo dos olhos de uma vaca. Em 1937, outros estudos mostraram semelhanças entre o ácido e um polissacarídeo da cápsula da bactéria do gênero *Streptococcus* do grupo A hemolítica, porém somente em 1950 foi possível definir as suas características e estruturas moleculares. Posteriormente a esse ano, houve o isolamento do ácido em pele, articulações, cordão umbilical e crista de galo (MORAES, et al, 2017).

O AH é um polissacarídeo de alto peso molecular pertencente à família dos glicosaminoglicanos, sendo composto por unidades dissacarídicas de ácido D-glicurônico e N-acetilglicosamina unidas de forma alternada por ligações glicosídicas β -1,3 e β -1,4, conforme figura 1. Tem esse nome resultante da junção entre o ácido D-glicurônico e o termo hialóide, que significa vítreo. Esse polissacarídeo é encontrado na matriz extracelular de vários tecidos como cartilagem humana, fluido sinovial articular, derme, cérebro, fluido vítreo e tecidos conectivos (LEHNINGER, NIELSON, 2018; FIGUEIREDO, et al, 2010; MORAES, et al, 2017; MAIA, SALVI, 2018).

Figura 1: Estrutura do ácido hialurônico.



Fonte: FIGUEIREDO et al, 2010

O AH, como exposto acima, é encontrado nos tecidos humanos, mas os produtos de preenchimento injetável são obtidos por meio de fontes bacterianas ou animais (a partir da crista de galinha). O mais utilizado é o extraído da fermentação bacteriana (AH de origem não animal), obtido por meio da cultura de uma bactéria não patogênica, o *Streptococcus* do grupo A hemolítico. Mas independente da fonte de obtenção, o ácido é submetido a procedimentos químicos visando a obtenção do produto final, o hialuronato de sódio. Essa substância possui menor concentração de proteínas e endotoxina bacteriana (MONTEIRO, PARADA, 2010).

Os preenchimentos de AH são de dois tipos: com reticulação, chamados de crosslink, que são compostos por substâncias causadoras de ligações intermoleculares que desencadeiam maior estabilidade e durabilidade clínica do implante; e sem crosslink, estes não contêm substâncias estabilizadoras. As principais diferenças entre eles estão relacionadas à concentração, tamanho de partícula, densidade de ligações cruzadas, capacidade de absorção de água e de deformação tecidual, estabilidade à degradação enzimática e o estímulo na produção de componentes da matriz extracelular. A reticulação afeta também a longevidade do preenchimento e a difusão do material na pele (GUTMANN, DUTRA, 2018; MAIA, SALVI, 2018; GATTA, et al, 2016; GREENE, SIDLE, 2015; COSTA et al., 2013).

Os preenchedores de AH também podem ser classificados conforme a viscosidade. Os com baixa viscosidade são indicados para utilização intradérmica em casos de correção de rugas finas superficiais. Os de viscosidade moderada são para rugas médias e sulcos. E os de alta viscosidade são usados para preenchimento profundo, com aplicação subdérmica ou supraperiosteal, para repor grandes volumes provenientes de alterações das estruturas

profundas, desse modo, remodelando o rosto e corrigindo depressões (CASTRO, ALCÂNTARA, 2020; FERREIRA, CAPOBIANCO, 2016).

O AH é, portanto, um gel espesso, não particulado e incolor, e quando é incorporado a uma solução aquosa neutra, desencadeia ligações de pontes de hidrogênio entre as moléculas de água, os grupos carboxila e N-acetil, apresentando capacidade hidrofílica e dureza conformacional, garantindo características essenciais para uma boa hidratação, tensão e integridade dos tecidos (MAIA, SALVI, 2018; MORAES, et al, 2017).

Os preenchedores de AH disponíveis no mercado, podem ter ou não anestésico associado na ampola, como por exemplo a lidocaína, e são comercializados em seringa agulhada e podem ser armazenados em temperatura ambiente, não necessitando de teste cutâneo prévio ao uso. Após ser injetado na pele, é metabolizado em dióxido de carbono e água e então eliminado pelo fígado (GUTMANN, DUTRA, 2018; CROCCO, et al., 2012).

Outra característica importante são as suas propriedades viscoelásticas, ou seja, tecidos com AH podem absorver energia desencadeadas por impactos mecânicos devido a sua alta viscosidade, elasticidade e alto grau de hidratação. Além disso, ele também apresenta um efeito antioxidante, agindo como sequestrante dos radicais livres, aumentando a proteção da pele em relação aos raios UVA e contribuindo para o aumento da capacidade de reparação do colágeno (FIGUEIREDO, et al, 2010; MORAES, et al, 2017; MAIA, SALVI, 2018).

Embora existam vários agentes de preenchimento permanentes e semipermanentes disponíveis no mercado, os preenchedores de AH são considerados atualmente na estética como padrão ouro para proporcionar volume, sustentação, hidratação e elasticidade à pele, devido a segurança clínica, menor custo, conveniência, menor tempo de inatividade e temores por procedimentos cirúrgicos. Trata-se de um procedimento indolor, com resultados imediatos e duradouros, não permanentes, e que pode ser reversível com a utilização da enzima hialuronidase (MAIA, SALVI, 2018; GUTOWSKI, 2016; BALASSIANO, BRAVO, 2014).

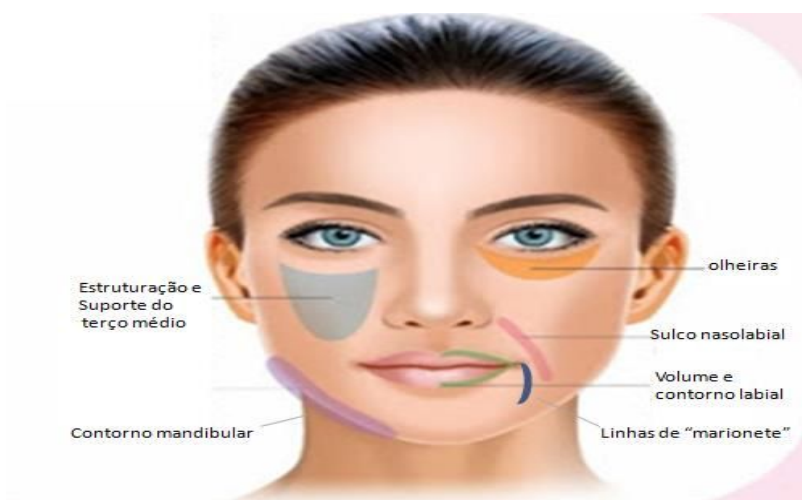
3.2 Aplicações estéticas com Ácido Hialurônico na Harmonização Facial

No processo de envelhecimento, a pele sofre alterações estruturais, celulares e moleculares. Embora essas modificações sejam normais, são consideradas inestéticas, o que leva inúmeras pessoas a buscarem procedimentos estéticos com o intuito de minimizar, adiar

ou retardar o processo de envelhecimento. As aplicações com AH para rejuvenescer e tratar desarmonias na face, em resposta a alterações ou doenças relacionadas a idade, permitem a correção de rugas, contorno e volume facial (CUNHA, et al, 2019; MAIA, SALVI, 2018).

As técnicas descritas na literatura com o AH para a harmonização facial são as volumizadoras, ou seja, indicadas para recuperar o volume facial perdido. A aplicação deve ser realizada em pontos estratégicos para tratar olheiras, estruturar o terço médio da face e o sulco nasolabial, para restabelecer o contorno mandibular, o volume, o contorno labial e as linhas de marionete, conforme figura 2 abaixo (SIGNORINI, et al, 2016; MAIA, SALVI, 2018).

Figura 2: Aplicação do AH na harmonização facial



Fonte: MAIA, SALVI, 2018.

A técnica escolhida para a realização do preenchimento com AH será de acordo com a necessidade da aplicação na face dos pacientes e com a sua finalidade, diferenciando quanto a profundidade, volume, velocidade e precisão da injeção. Assim, o volume de AH a ser injetado depende do tipo de ruga e da viscosidade do ácido que será utilizado (ABDULJABBAR, BASENDWH, 2016; FERREIRA, CAPOBIANCO, 2016). O quadro 1 abaixo apresenta as diferentes aplicações de acordo com a densidade do produto e com crosslink ou sem crosslink.

Quadro 1: As diferentes densidades e aplicações do ácido hialurônico

Quadro 1. Diferentes densidades, diferentes aplicações:
▪ Apresentações sem cross linking: para hidratação da derme.
▪ Apresentações com baixa viscosidade com cross-linking (aplicação intradérmica superficial): rugas finas superficiais.
▪ Apresentações com moderada viscosidade (aplicação intradérmica): rugas médias e sulcos.
▪ Apresentações com moderada para alta viscosidade (aplicação intradérmica): sulcos moderados.
▪ Apresentações com alta viscosidade (aplicação subdérmica ou supraperiosteal): rugas e sulco profundos, aumento de volume.

Fonte: FERREIRA, CAPOBIANCO, 2016.

A aplicação do preenchedor pode ser realizada em diferentes planos, ou seja, nos sulcos nasolabiais, linhas da marionete e linhas mentonianas as injeções ocorrem no plano subcutâneo; nas regiões malar, zigomático, queixo e mandíbula são corrigidas no plano supraperiosteal e as rugas do lábio superior normalmente ocorre superficialmente. O procedimento pode ser realizado com agulhas ou cânulas, com calibre variando de acordo com o fluxo do material, nível e profundidade de aplicação. O uso da agulha é mais simples e mais preciso que o uso da cânula, atinge uma menor profundidade por ser mais fina, oferecendo mais conforto ao paciente (DASTRE; 2018; AGOSTINI, JANIL, 2018; MAIA, SALVI, 2018).

Dentre as técnicas mais comuns e mais utilizadas para aplicação do AH, tem-se a retroinjeção, aplicação em bolus ou pontual, leque e injeções cruzadas. É importante ressaltar que podem ser realizadas a combinação de técnicas em um mesmo procedimento e a escolha depende do profissional que irá aplicá-la. E após o produto ser injetado, o local poderá ser modelado com a ponta dos dedos para suavizar qualquer irregularidade (DASTRE, 2018; MAIA, SALVI, 2018).

A técnica de retroinjeção é a mais utilizada na linha da glabella, sulcos nasolabiais, lábios e sulco lacrimal, sendo realizada com a introdução de todo o comprimento da agulha na área a ser tratada, injetando-se o material no movimento de retirar a agulha. Na pontual, o produto é aplicado perpendicularmente na derme, em pontos bem próximos para prevenir irregularidades, e é usada principalmente na correção do sulco lacrimal e aumento de lábio. As técnicas de leque e a cruzada são as mais usadas quando se quer utilizar uma quantidade maior de produto em uma profundidade maior, sendo que a do leque é útil no aumento malar

e correção de sulco nasolabial e a cruzada para linhas de marionete e aumento da bochecha. É importante ressaltar também que após a aplicação do AH, o local poderá ser modelado com a ponta dos dedos, porém quando a aplicação está perfeitamente correta não é preciso fazer esta modelação (DASTRE, 2018; MAIA, SALVI, 2018).

3.3 Reações adversas

O preenchimento com AH está em ascensão no mercado da estética e reações adversas também podem ocorrer. Quando realizado de forma adequada, a taxa dessas reações é muito baixa, leve, transitória e reversível, requerendo um tratamento imediato (ABDULJABBAR, BASENDWH, 2016; HOMSY, et al, 2017; SIGNORINI, et al, 2016).

Fatores relacionados ao produto usado no preenchimento, como concentração, propriedades e os processos de fabricação do AH, histórico do paciente, experiência insuficiente do profissional e técnicas de injeções errôneas podem desencadear reações adversas (SIGNORINI, et al, 2016).

As reações adversas são classificadas como precoces ou tardias, dependendo do início do aparecimento dos sintomas. As precoces se desenvolvem horas ou dias após o procedimento, enquanto as tardias aparecem semanas ou anos após a aplicação do AH (LYNCH, et al, 2017; GUTMANN, DUTRA, 2018; ABDULJABBAR, BASENDWH, 2016).

Nas reações precoces estão presentes eritema, edema, hematoma, reações alérgicas, infecções, nódulos e necrose. O eritema e o edema ocorrem em 80% dos casos em resposta a uma injúria tecidual e está associada a múltiplas injeções, material espesso ou aplicação incorreta. Esses sinais também podem estar relacionados a reação alérgica ao AH, podendo evoluir para angioedema e anafilaxia. O hematoma pode ser resultado da compressão ou ruptura de vasos sanguíneos. As infecções podem ser virais, bacterianas ou fúngicas e ocorrem devido a violação da integridade da superfície da pele. Os nódulos ocorrem devido ao posicionamento errado do produto sobre a pele e apresentam-se esbranquiçados ou normocrômicos. A necrose pode ocorrer por oclusão vascular ou aumento de pressão externa exercido pelo volume de AH. A oclusão vascular é a complicação mais grave podendo ocasionar cegueira ou eventos isquêmicos cerebrais (GUTMANN, DUTRA, 2018; ABDULJABBAR, BASENDWH, 2016).

Dentre as reações tardias podem aparecer granulomas, cicatrizes hipertróficas, biofilmes e migração do material de preenchimento. As reações granulomatosas aparecem como pápulas vermelhas, placas ou nódulos com consistência firme e ocorre quando o sistema imunológico não consegue degradar ou fagocitar um corpo estranho. As cicatrizes mais comuns em pacientes com predisposição a queloides, aparecem onde foram feitas as puncturas na pele. O biofilme é uma comunidade de bactérias compactas cercadas por uma matriz protetora e adesiva, resistente a antibiototerapia e à ação do sistema imunológico desencadeando infecções tardias. A migração do material de preenchimento pode ocorrer devido à técnica inadequada, alto volume de preenchedor, massageamento inadequado, atividade muscular ou deslocamento induzido por excessivas pressões (GUTMANN, DUTRA, 2018; ABDULJABBAR, BASENDWH, 2016; SIGNORINI, et al, 2016).

O efeito tyndall é uma reação que pode ser imediata ou tardia que ocorre quando o preenchedor foi aplicado muito superficialmente e, pela transparência da pele fina, verifica-se tom azulado na pele suprajacente e presença de nódulos locais visíveis sem palpação. Embora o nódulo em si não configure necessariamente complicação grave, é indesejável esteticamente, e seu tratamento deve ser ágil e cuidadoso, no intuito de preservar o resultado estético (GUTMANN, DUTRA, 2018; NERI, et al, 2013).

3.4 Uso de hialuronidase para minimizar reações adversas associadas pelo preenchimento com ácido hialurônico

A hialuronidase é uma enzima que existe naturalmente na derme e age por despolimerização do AH, diminuindo a viscosidade intercelular e aumentando temporariamente a permeabilidade e absorção dos tecidos. É amplamente encontrada na natureza e está envolvida em diversas condições fisiopatológicas como difusão de toxinas/venenos, fertilização, metástases, infecções microbianas e cicatrização de feridas (BORDON, 2012; BALASSIANO, BRAVO, 2014; ALMEIDA, SALIBA, 2015).

A hialuronidase rompe as ligações β -1 entre os resíduos N-acetil-D-glucosamina e ácido D-glucurônico. É este rompimento que aumenta a permeabilidade na pele e no tecido conectivo e o seu uso resulta no retorno do fluxo sanguíneo e na prevenção de sequelas, baseando-se no aumento da perfusão, diminuição do processo inflamatório e profilaxia de infecções associadas, podendo a sua indicação ser associada à vasodilatadores,

antimicrobianos, corticóides e agentes antiagregantes (ROCHA, et al, 2018; NETO, et al, 2019; ALMEIDA, SALIBA, 2015; BALASSIANO, BRAVO, 2014).

O U. S. Food and Drug Administration (FDA) indica a utilização da hialuronidase em três situações: 1. para aumentar a absorção e dispersão de outras drogas injetadas, em cirurgias oftálmicas; 2. para auxiliar na infusão de fluidos no subcutâneo, para casos de desidratação; e 3. como coadjuvante para facilitar a absorção do agente radiopaco na urografia subcutânea. Seu uso na dermatologia para dissolver o AH é off-label e ainda pouco discutido, apesar do uso crescente devido ao aumento do número de preenchimentos cutâneos com AH (ALMEIDA, SALIBA, 2015; BALASSIANO, BRAVO, 2014).

Mesmo não aprovado pelo FDA, nos Estados Unidos há várias marcas de hialuronidase disponíveis e com concentrações diferentes. No Brasil também existem diversas apresentações que se diferenciam basicamente pela origem do produto (bovina, ovina ou recombinante humana), e seu uso é off label, sendo indicada para tratar nódulos por excesso de preenchedor, deposição de AH em local errado, assimetrias, efeito Tyndall e até mesmo para casos de formação de granulomas e oclusão vascular (ALMEIDA, SALIBA, 2015; NERI, et al, 2013; ROCHA, et al, 2018).

De acordo com a literatura, a administração subcutânea da hialuronidase tem ação imediata, com duração que varia entre 24 e 48 horas. E a reconstituição da barreira dérmica, alterada pela injeção intradérmica da hialuronidase, é completamente recuperada após 48 horas (ALMEIDA, SALIBA, 2015).

Neri et al (2013) em seu estudo apresentaram o relato de uma paciente, 35 anos, submetida ao preenchimento com AH. Foi utilizada a técnica de retroinjeção na região do arco zigomático sem intercorrências imediatas (eritema ou equimose). Após 15 dias, a paciente retornou com a presença de nodulação bilateral, tindalização infra orbitária à esquerda e dor de leve intensidade no local, mas sem sinais flogísticos. A hipótese diagnóstica foi de nódulos por acúmulo do preenchedor e assim indicado o uso de Prednisona 10mg de 12 em 12 horas por três dias associado a compressas frias e mornas alternadas por 15 dias, porém sem melhoras. Então optou-se pela aplicação de hialuronidase liofilizada (Hyalozima 2.000UTR) diluída em 5ml, resultando em doses de 400UTR/ml. Aplicaram 0,3ml do lado esquerdo e 0,1ml do lado direito da face do paciente e após 15 dias houve regressão total dos

nódulos, sem sinais de atrofia ou assimetria. Os autores concluíram que a enzima é eficaz no manejo de nódulos e granulomas decorrentes da aplicação do AH, tanto nos casos de preenchedores superficiais como no uso dos volumizadores.

Outro estudo foi o de Rocha et al (2018), onde os autores apresentaram dois casos com suspeita de oclusão arterial após o preenchimento com ácido hialurônico para harmonização facial. Em ambos casos foram realizadas degradação com hialuronidase Biometil® e uso oral de prednisona e ciprofloxacino, além de outros medicamentos orais que variaram entre as pacientes. Ao comparar os dois casos, os autores observaram que o tempo para degradação do AH mostrou impacto significativo no prognóstico e restabelecimento do fluxo sanguíneo local. Além disso, também relataram que a hialuronidase degradou apenas o AH injetável, não interferindo no do próprio organismo, e mesmo usado em grande quantidade não alterou a fisionomia da paciente.

Os efeitos colaterais do uso da hialuronidase têm baixa incidência, são transitórios e ocorrem com mais frequência no local de aplicação. As diferentes origens, formulações e concentrações que podem ser a causa dos possíveis efeitos adversos. A fim de evitar essas reações, um teste intradérmico, previamente ao uso da hialuronidase, pode ser realizado para avaliar a presença de hipersensibilidade, porém o teste não afasta a presença de alergias em pacientes não previamente expostos, nem de uma toxicidade e ainda pode funcionar como um sensibilizador (BALASSIANO, BRAVO, 2014; NETO, et al, 2019).

A literatura também enfatiza que alguns medicamentos podem tornar os tecidos parcialmente mais resistentes a ação da hialuronidase. Dentre eles, citam-se a cortisona, o estrogênio e os antihistamínicos, e que pacientes sob uso precisam de uma dose maior de hialuronidase. Mulheres grávidas contraindica-se o uso devido ao efeito tóxico ou teratogênicos para os embriões. É contraindicado o uso em pacientes alérgicos a picadas de abelha, pois é um dos componentes do seu veneno; e também em indivíduos com infecção no local a ser tratado, devido ao seu potencial risco de disseminação (ALMEIDA, SALIBA, 2015; BALASSIANO, BRAVO, 2014).

Wattanakrai et al (2018) realizaram um estudo em cadáveres sobre a reação das paredes dos vasos sanguíneos após a aplicação de hialuronidase e observaram que a injeção subcutânea dessa substância é capaz de se difundir através das paredes dos vasos, sendo eficaz

na dissolução do AH em pacientes que apresentaram oclusão vascular após a realização do preenchimento. Este estudo corrobora com os resultados satisfatórios de Rocha et al (2018) citado acima.

Outro estudo foi o de Chiang et al (2016) que realizaram injeção intravenosa de hialuronidase associada a uroquinase (medicamento trombolítico) em coelhos com oclusão da artéria oftálmica após aplicação de preenchimento de AH. Os autores observaram que a substância, trinta minutos após a sua administração, foi capaz de dissolver a embolia local e concluíram que a hialuronidase é essencial e deve sempre estar acessível para os profissionais que trabalham na área (ALMEIDA, SALIBA, 2015).

O estudo de Wang et al (2017) relata que a hialuronidase é um tratamento preventivo essencial contra complicações vasculares da injeção de preenchimento com AH, mas que o perfil de degradação do AH pela hialuronidase é limitado e que não existem estudos comparativos entre injeções intra-arteriais e subcutâneas. Diante disso, os autores compararam a utilização de ambas injeções para tratar oclusão vascular desencadeada pelo preenchimento com AH em orelhas de coelho. Eles chegaram à conclusão que a injeção subcutânea de hialuronidase mostrou melhores resultados na reperfusão sanguínea e menos necrose tecidual que a injeção intra-arterial.

Balassiano e Bravo (2014) realizaram um estudo retrospectivo com 51 pacientes para avaliar uso da hialuronidase no tratamento de efeitos adversos do AH injetável, assim como possíveis reações à injeção intradérmica dessa enzima. A dose utilizada foi de 0,1ml da solução de 400 UTR/ml de Hyalozima[®] por cm² de área a ser corrigida. As doses totais aplicadas variaram de 0,05 a 0,4 ml (20-160UTR) por subunidade anatômica. Em relação aos efeitos adversos, 28 pacientes evoluíram sem sintomas, e 23 relataram eritema, ardência ou edema leve, durante ou após a aplicação, que diminuíram espontaneamente em minutos ou algumas horas, com duração inferior a 24 horas, sem necessidade de medicação complementar. Não houve caso de edema moderado a grave ou anafilaxia. A maioria dos pacientes relatou que a regressão do excesso de AH teve início poucas horas depois da injeção de hialuronidase. Os casos com resolução completa após uma única sessão relataram diluição completa do AH em 24-48 horas. Cinco pacientes demandaram duas sessões, e em apenas

uma paciente foram realizadas três sessões, sendo nesses casos respeitado o intervalo de 15 dias entre as aplicações.

Dessa forma, os autores acima concluíram que hialuronidase é uma ferramenta extremamente eficaz, tanto nos episódios adversos agudos como na reversão dos resultados insatisfatórios e diluição de biofilme, e sua aplicação deveria ser de domínio técnico de todos aqueles que aplicam o ácido hialurônico em seus pacientes (Balassiano e Bravo, 2014).

4.0 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O envelhecimento cutâneo é um processo biológico contínuo que acomete todos os indivíduos e a indicação do preenchimento com AH é uma opção terapêutica indicada para correção de rugas e assimetrias para restabelecer a harmonização dos contornos faciais.

Entretanto, a utilização desse preenchedor pode desencadear reações adversas, precoces ou tardias e o profissional deve estar ciente destes riscos para que atitudes sejam tomadas para reverter o quadro. O reconhecimento precoce das complicações e uma rápida intervenção é fundamental para evitar sequelas a longo prazo.

Diante disso, a indicação da hialuronidase firmou-se na prática como medicamento indicado no manejo de reações adversas decorrentes da aplicação do AH. Estudos mostram que essa enzima apresenta resultados positivos no tratamento de nódulos por excesso de preenchedor, assimetrias, efeito Tyndall, granulomas e oclusão vascular.

5.0 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDULJABBAR, M; BASENDWH, A. Complications of hyaluronic acid fillers and their managements. **Journal of Dermatology & Dermatologic Surgery**, Arábia Saudita, v. 20, p 100-106, Fev. 2016.

AGOSTINI, M; JANIL, S. O uso do ácido hialurônico para o rejuvenescimento da pele. **Revista conexão eletrônica**, Três Lajos, v. 15, n. 1, p. 617- 623, Jul. 2018.

ALMEIDA, A; SALIBA, A. Hialuronidase na cosmiatria: o que devemos saber? **Surgical and Cosmetic Dermatology**, São Paulo, v. 7, n. 3, p. 197-204, Mai. 2015.

BALASSIANO, L; BRAVO, B. Hialuronidase: uma necessidade de todo dermatologista que aplica ácido hialurônico injetável. **Surgical and Cosmetic Dermatology**, Rio de Janeiro, v. 6, n 4, p 338- 343, Dez. 2014.

BORDON, K. **Caracterização funcional e estrutural da hialuronidase isolada da peçonha de serpente *Crotalus durissus terrificus***. Tese de Doutorado. Faculdade de ciências farmacêuticas de Ribeirão Preto. São Paulo, 2012.

CASTRO, M; ALCÂNTARA, A. Adverse effects on the use of hyaluronic acid injectable in facial fillings. **Brazilian Journal of health review**, Curitiba, v. 2, n. 2, p. 2995-3005, Abr. 2020.

CHIANG, S; ZHOU, S; LIU, K. Intravenous hyaluronidase with urokinase as treatment for arterial hyaluronic acid embolism. **Plas Reconstr Surg**, Shanghai, v. 137, n. 1, p. 114-121, Ago. 2015.

COSTA, A; COLETTA, L; TALARICO, A; FIDELIS, M; WEIMANN, E. Características reológicas de preenchedores dérmicos à base de ácido hialurônico antes a após passagem através de agulhas. **Surgical and Cosmetic Dermatology**, São Paulo, v. 5, n. 1, p. 88-91, Mar. 2013.

CROCCO, E; ALVES, R; ALESSI, C. Eventos adversos do ácido hialurônico injetável. **Surgical and Cosmetic Dermatology**, São Paulo, v.4, n.3, p. 259-263, Ago. 2012.

CUNHA, M; CUNHA, A; SOUZA, L; FILHO, C. Técnica de aplicação superficial com ácido hialurônico de matriz coesiva polidensificada para o tratamento de linhas e rugas. **Surgical and Cosmetic Dermatology**, Rio de Janeiro, v. 11, n.3, p 205-210, Set. 2019.

DASTRE, A. **Benefícios e propriedades do ácido hialurônico no rejuvenescimento facial**. Monografia em Curso de especialização em estética orofacial. Faculdade de sete lagoas, Santo André, 2018.

FERREIRA, N; CAPOBIANCO, M; Uso do ácido hialurônico na prevenção do envelhecimento facial. **União das Faculdades dos Grandes Lagos - UNILAGO**, São José do Rio Preto, 2016. Disponível em: <<http://www.unilago.edu.br/revista/edicaoatual/Sumario/2016/downloads/33.pdf>>. Acesso em: 12/04/2020.

FIGUEIREDO, E; MACEDO, A; FIGUEIREDO, P; FIGUEIREDO, R. Use of hyaluronic acid in Ophthalmology. **Arquivos Brasileiros de Oftamologia**, São Paulo, p 92-95, Set. 2010.

GATTA, A; ROSA, M; FREZZA, M; CATALANO, C; MELONI, M; SCHIRALDI, C. Biophysical and biological characterization of a new line of hyaluronan-based dermal fillers: A scientific rationale to specific clinical indications. **Mater Sci Eng C Mater Biol** Itália, v. 1, n. 68, p. 565-572, Nov. 2016.

GREENE, J; SIDLE, D. The hyaluronic acid fillers, Current Understanding of the Tissue Device Interface. **Facial Plastic Surgery Clinics of North America**, Chicago, v.23, n. 4, p. 423-432, Nov. 2015.

GUTMANN, I; DUTRA, R. Reações adversas associadas ao uso de preenchedores faciais com ácido hialurônico. **Revista Eletrônica Biociências, Biotecnologia e Saúde**, Curitiba, n. 10, p. 7-17, Ago. 2018.

GUTOWSKI, K. Hyaluronic acid fillers: Science and clinical uses. **Clinics in plastic surgery**, Chicago, v. 43, n. 3, p. 489-496, Jul. 2016.

HEYDENRYCH, I; KAPOOR, K; BOULLE, K; GOODMAN, G; SWIFT, A; KUMAR, N; RAHMAN, E. A 10-point plan for avoiding hyaluronic acid dermal filler-related complications during facial aesthetic procedures and algorithms for management. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, África do Sul, V. 11, p. 603-611, Nov. 2018.

HOMSY, A; RUEGG, E; JANDUS, P; PITTET-CUÉNOD, B; MODARRESSI, A. Immunological reaction after facial hyaluronic acid injection. **Case Reports Plast Surg Hand Surg**, Universidade de Geneva, v. 4, n. 1, p. 68-72, Jul. 2017.

LEHNINGER, A; NIELSON, D. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. 7º edição. Editora Sarvier, São Paulo, 2018.

LYNCH, T; MRCOphth; CertLRS; MBCAM; DipCS. Late-Onset Inflammatory Responde to Hyalutonic Acid Dermal Fillers. **Plastic and reconstructive surgery global open**, Reino Unido, V. 5, n. 12, Dez. 2017.

MAIA, I; SALVI, J. The use of hyaluronic acid in facial harmonization: A brief review. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, Rondônia, v. 23, n. 2, p. 135- 139, Ago. 2018.

MONTEIRO, E; PARADA, M. Preenchimentos faciais parte um, **Revista brasileira de medicina**, v. 67, n. 4, Jul. 2010.

MORAES, B; BONAMI, J; ROMUALDO, L; COMUME, A; SANCHES, R. Ácido hialurônico dentro da área de estética e cosmética. **Revista Saúde em Foco**, São Paulo, edição n. 9, p 552- 562, 2017.

NERI, S; ADDOR, F; PARADA, M; SCHALKA, S. The use of hyaluronidase in complications caused by hyaluronic acid for volumization of the face: a case report. **Surgical and Cosmetic Dermatology**, São Paulo, v. 5, n. 4, p. 364-366, Nov. 2013.

NETO, J; SILVA, J; PARANHOS, A; MENDONÇA, C; DUARTE, I; NETO, J. O uso do ácido hialurônico na harmonização facial: uma revisão de literatura. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, Alagoas, V. 32, p. 3-11, Nov. 2019.

ROCHA, R; CASTILHO, L; BLAAS, D; JUNIOR, R; TAVARES, A; WANCZINSKI, M. A importância do uso precoce de hialuronidase no tratamento de oclusão arterial por preenchimento de ácido hialurônico. **Surgical and Cosmetic Dermatology**, Rio de Janeiro, V. 10, n. 1, p. 77-79, Mar. 2018.

SIGNORINI, M; LIEW, S; SUNDARAM, H; BOULLE, K; GOODMAN, G; MONHEIT, G; WU, Y; ALMEIDA, A; SWIFT, A; BRAZ, A. Global aesthetics consensus: Avoidance and management of complications from hyaluronic acid Fillers - Evidence- and Opinion-Based Review and Consensus Recommendations. **American Society of Plastic Surgeons**, p. 916-971, Jan. 2016.

WATTANAKRAI, P; JURAIRATTANAPORN, N; ROJHIRUNSAKOOL, S; VISESSIRI, Y; SUWANCHINDA, A; THANASARNAKSORN, W. The study of histological changes of the arterial vascular structure after hyaluronidase exposure. **Journal of cosmetic dermatology**, Tailândia, p. 1-5, Jun. 2018.

WANG, M; LI, M; ZHANG, Y; TIAN,W; WANG, H. Comparison of intraarterial and subcutaneous testicular hyaluronidase injection treatments and the vascular complications of hyaluronic acid filler. **Dermatol Surg**, China, v. 43, n. 2, p. 246-254, Fev. 2017.